

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑩ DE 198 12 195 A 1

⑯ Int. Cl. 5:
A 61 L 27/00

C 08 G 18/10
C 08 G 18/32
C 08 J 9/26
C 08 J 9/32
A 61 K 38/27
// (C08G 18/10,
101:00)

⑯ Anmelder:
Storch, Uwe, 45133 Essen, DE
⑯ Vertreter:
Haft, von Puttkamer, Berngruber, Czybulka, 81669
München

⑯ Erfinder:
gleich Anmelder

⑯ Entgegenhaltungen:

| | |
|----|----------------|
| DE | 1 96 10 715 C1 |
| DE | 36 44 588 C1 |
| DE | 35 25 731 A1 |
| US | 57 28 157 |
| US | 57 18 916 |
| US | 55 20 923 |
| US | 54 66 462 |

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen
Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung
⑯ Eine Stoffzusammensetzung zur Gewebebildung im
menschlichen und tierischen Körper polymerisiert als
Schaum mit offenen Poren aus, in die das sich bildende
Gewebe hineinwächst.

DE 198 12 195 A 1

DE 198 12 195 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf eine polymerisierbare Stoffzusammensetzung zur Gewebehildung im menschlichen und tierischen Körper.

Eine solche Stoffzusammensetzung, die zu einem biodegradierbaren Polyurethan auspolymerisiert, ist bekannt (EP 0 531 487 B1). Mit ihr wird ein Implantat hergestellt, das insbesondere zur Auffüllung parodontaler Knochentaschen, Augmentation am Kieferknochen, als endodontische Füllung und zur Beseitigung von Knochendefekten verwendet wird. Dazu enthält es Hydroxylapatit als Füllstoff.

Die Wirkungsweise des Implantats beruht darauf, daß das Polyurethan-Implantat mit der Zeit hydrolysiert und resorbiert wird, so daß das Knochengewebe entsprechend nachwachsen kann. Demgemäß sollte die Resorptionsgeschwindigkeit des Implantats möglichst der Proliferationsgeschwindigkeit des Knochengewebes entsprechen. Tatsächlich weist Polyurethan jedoch eine erheblich langsame Resorptionsgeschwindigkeit auf. Es sind zwar die verschiedensten Anstrengungen unternommen worden, die Resorptionsgeschwindigkeit des Polyurethan-Implantats zu erhöhen, von einer der Gewebepräparation entsprechenden Resorptionsgeschwindigkeit ist man jedoch noch weit entfernt.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein wieduzielbares Implantat herzustellen, das die Gewebehildung nicht wesentlich behindert.

Dies wird erfahrungsgemäß mit der im Anspruch 1 gekennzeichneten Stoffzusammensetzung erreicht. In den Ansprüchen 12, 16, 18 und 19 sind vorteilhafte Ausgestaltungen der erfahrungsgemäßen Stoffzusammensetzung wiedergegeben. In den Ansprüchen 15 bis 18 sowie 17 und 20 sind bevorzugte Verwendungen der erfahrungsgemäßen Stoffzusammensetzung angegeben.

Mit erfahrungsgemäßer Stoffzusammensetzung wird ein Implantat gebildet, das aus einem offenzelligen Schaum besteht, also einem Polymerat mit interkonnektierten, d. h. miteinander kommunizierenden Poren und dergleichen Hohlräumen. Diese Hohlräume werden vom Gewebe des Implantationsorts entsprechend der Tumover- oder Proliferationsrate des Gewebes durchwachsen.

Der durch die Erfindung erzielte Vorteil liegt also einerseits in der plastischen Implantation der polymerisierbaren Stoffzusammensetzung und in der dadurch erleichterten Anpassung an den Implantationsort, und andererseits darin, daß die hochgradig interkonnektierende Schaum sofort vom Gewebe durchwachsen werden kann.

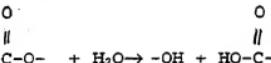
Der offenporige Schaum besteht vorzugsweise aus einem biologisch degradierbarer Kunststoff. Er wird danach insbesondere von den Hohlräumen her abgebaut. Durch die große innere Oberfläche, die durch die Hohlräume gebildet wird, erfolgt eine so rasche Resorption des Kunststoffs, dass die Gewebehildung praktisch nicht behindert wird.

Als biologisch abbaubarer, offenzelliger Schaum wird vorzugsweise Polyurethan-Schaum verwendet.

Die Hydrolysebeständigkeit und Abbaurate des Polyurethan-Schaums hängt von der verwendeten Polyol-Komponente ab. Versuchs "hierzu haben folgende Rangfolge in der Hydrolysestabilität ergeben:

Polyether > Polycaprolactone > Polyester

Der hydrolytische Zerfall der Estergruppen wird durch saures Milieu begünstigt und verläuft wie folgt:



Dadurch, daß beim Hydrolysevorgang endständige Carbonsäuregruppen entstehen, ist der Vorgang autokatalytisch. Bei Polyetherurethanen wird vorwiegend die Urethangruppe selbst hydrolysiert. Dabei entstehen zwei kürzere Ketten. Die eine setzt eine endständige Hydroxylgruppe, die andere endet amifunktionell.



Durch den Zerfall von beigefügtem Polyacid-Oligomer werden in Abhängigkeit von der Kettenlänge derselben und seines Massenanteiles diese Prozesse beschleunigt. Gleiches gilt allgemein für die Freisetzung von Säuren, z. B. Phosphorsäure aus Hydroxylapatit. Durch oben beschriebenen Mechanismen sowie Vernetzungsgrad, Kristallinität, Porengröße und Polymerisationsgrad ist die Degradationsgeschwindigkeit des Werkstoffes einstellbar.

23. Da aromatische Gruppen eine karzinogene Wirkung besitzen können, werden erfahrungsgemäß vorzugsweise zur Herstellung des Polyurethan-Schaums nur solche Polyol- oder Polyamin-Komponenten sowie nur solche Polyisocyanat-Komponenten verwendet, die keine aromatischen Gruppen aufweisen.

Als Polyol-Komponenten werden vorzugsweise langketige aliphatische Verbindungen mit zwei oder drei Hydroxylgruppen mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 600 eingesetzt, insbesondere Diolester, ferner vorzugsweise Ricinusöl oder Castoröl. Dabei zeichnen sich Polyurethane, die unter Verwendung von Castoröl hergestellt werden, durch eine starke Gewebsadhäsion aus, also durch Ortsständigkeit des Implantationsmaterials, was in Abhängigkeit des Implantationsortes unter chirurgischen Aspekten wünschenswert ist.

Die Isocyanatgruppen des Polyisocyanats sind vorzugsweise durch wenigstens drei Methylengruppen voneinander getrennt. Sie hat sich Trimethylendiisocyanat als geeignet erwiesen. Ferner Diisocyanatcarbonsäuren, beispielsweise 2,6-Diisocyanathexansäure, die aus Lysin herstellbar ist.

Das Polyurethan wird aus einem Präpolymer aus der Polyol- bzw. Polyamin-Komponente einerseits und der Polyisocyanat-Komponente andererseits erhalten. Sowohl die Präpolymerisation wie die anschließende Polymerisation des Präpolymeren zum Polyurethan erfolgen in Masse, also ohne Verwendung von (toxischen) Lösungsmitteln.

Die Polymerisation des Präpolymeren kann chemisch oder durch Bestrahlung initiiert werden. Zur chemischen Initiierung kann beispielsweise Wasserstoffperoxid verwendet werden.

Nach Initiierung der Polymerisation des Präpolymeren wird das Polyurethan bildende Gemisch plastisch implantiert. Um die Offenporigkeit des plastisch implantierten Polyurethans zu erhalten, kann die Polyisocyanat-Komponente in einem solchen Überschub eingesetzt werden, daß während der Polymerisation des Polyurethans Kohlendioxid freigesetzt wird, das die Poren des Polyurethan-Schaums bildet. Das Molverhältnis der Isocyanatgruppen der Polyisocyanat-Komponente zu den Hydroxylgruppen der Polyol-Komponente (oder gegebenenfalls zu den Amingruppen der Polyamin-Komponente) beträgt deshalb vorzugsweise mehr als zwei. Statt eines Polyisocyanat-Überschusses kann zur Porenbildung auch ein Schäummittel verwendet werden.

das während der Polymerisation des Polyurethans Kohlendioxid oder ein anderes nicht toxisches Gas bilden.

Um einen steiferen Polyurethan-Schaum zu erhalten, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, dem Präpolymer vor dessen Polymerisation ein aliphatisches Diisocyanat mit wenigstens drei Methylengruppen zwischen den beiden Isocyanatgruppen zuzusetzen, insbesondere die erwähnte 2,6-Diisocyanathexansäure. Ein steifer Schaum ist beispielsweise bei einem Knochenaufbau, etwa einer Augmentation im Kieferknochen, erwünscht.

Zur Porenbildung werden der polymerisierbaren Stoffzusammensetzung ferner vorzugsweise wasserlösliche Feststoffpartikel zugesetzt, insbesondere Salze, wie Alkali- oder Erdalkali-Chloride oder Sulfate, wie Glucose. Die Feststoffpartikel werden aus dem implantierten Polymermatrix herausgelöst. Die wasserlöslichen Feststoffpartikel dienen insbesondere zur Verbindung der Blasen innerhalb der Polymermatrix, die durch das Gas gebildet werden, das während der Polymerisation entsteht. Die Menge der wasserlöslichen Feststoffpartikel kann beispielsweise 10 bis 60 Vol.-% des Implantats betragen.

Das Porenvolumen des Schaumes sollte einerseits groß genug sein, um die Gewebepräparation nicht zu beeinträchtigen, andererseits muß der Schaum eine hinreichende Festigkeit besitzen. Deutengüß sollte das Porenvolumen des Schaums mindestens 30 Vol.-%, insbesondere mindestens 50 Vol.-% betragen. Die durchschnittliche Porengröße kann 200 bis 600 µm betragen, insbesondere 350 bis 450 µm.

Die Porengröße kann unterschiedlich sein. Falls das Gewebe ein Knochengewebe ist, kann die Porengröße ähnlich der Eröffnungszone des hyalinen Knorpels bei der endochondralen Ossifikation beispielsweise 200 bis 600 µm betragen, während die Zwischenverbindungen der Poren entsprechend dem Querschnitt der Osteoklasten und Osteoblasten einen Durchmesser von weniger als 400 µm besitzen sollten.

Falls ein Gewebe mit langsamer Proliferationsgeschwindigkeit, z. B. Knochengewebe gebildet werden soll, das an ein Gewebe mit hoher Proliferationsgeschwindigkeit, beispielsweise Bindegewebe angrenzt, muß verhindert werden, daß das Bindegewebe in den Schaum hineinwachsen kann. Dies wird vorzugsweise dadurch erreicht, daß der offene Schaum auf der von den zu regenerierenden Gewebe abgewandten Seite eine geschlossene Haut bildet. Eine solche Haut bildet sich häufig von selbst an der freien Oberfläche der implantierten Stoffzusammensetzung während der Polymerisation. Sie kann jedoch auch beispielsweise durch mechanisches Glätten der freien Oberfläche während der Polymerisation erzeugt werden.

Wenn in dem erfundungsgemäßigen Implantat ein Knochengewebe gebildet werden soll, kann die polymerisierbare Stoffzusammensetzung ein Knochenersatz-Material als Füllstoff erhalten, insbesondere Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Aluminiumoxid-Keramiken, aber auch sogenannte Bioglas.

Ein wichtiger Aspekt des erfundungsgemäßigen Implantats besteht darin, daß es als Wirkstoff-Carrier verwendet werden kann. Dazu werden der polymerisierbaren Stoffzusammensetzung Hohlkügelchen zugesetzt, die den Wirkstoff enthalten. Der Wirkstoff wird dann ortständig verteilt. Die Wirkstoffe oder Botenstoffe können aber auch in die vorstehend beschriebenen wasserlöslichen Feststoffpartikel eingesetzt sein und durch deren Auflösung freigesetzt werden.

Die Hohlkügelchen müssen einerseits eine hinreichende chemische Stabilität besitzen, damit sie bei der Polymerisation nicht zerstört werden. Falls ein Polyurethan-Schaum gebildet wird, ist dies insbesondere bei Wirkstoffen von Bedeutung, die Amin- oder dergleichen Gruppen besitzen, die mit der Polyisocyanat-Komponente reagieren können. Zum

anderen müssen die Hohlkügelchen resorbier- bzw. biodegradierbar sein, damit der Wirkstoff freigesetzt werden kann. Dazu können die Hohlkügelchen beispielsweise aus Polyhydroxybuttersäure, Polylactid aber auch aus biodegradierbarem Polyurethan bestehen.

Der Wirkstoff kann ein klassisches Arzneimittel, beispielsweise ein Antibiotikum, wie Tetracyclin, ein Corticoid oder dergleichen sein.

Um die Gewebebildung zu beschleunigen, wird als Wirkstoff jedoch vorzugsweise ein Gewebehormon verwendet, insbesondere von der Gruppe der Amelogenine sowie BM(bone morphogenetic)-Proteine. Das Hauptproblem der klinischen Anwendung der Gewebehormone, das in deren Ortständigkeit bzw. Platzierung beruht, wird durch das erfundungsgemäßige Implantat gelöst.

Denn das erfundungsgemäßige Implantat kann, wenn es zur Knochenbildung eingesetzt wird, insbesondere zur Auffüllung parodontaler Knochentaschen, Augmentation an Kieferknochen, zur endodontischen Füllung und zur Beseitigung von Knochendefekten verwendet werden. Auch kann das erfundungsgemäßige Implantat zur Osteoporose-Behandlung eingesetzt werden, insbesondere können die Wirbelsäulen der Osteoporose-Patienten mit der erfundungsgemäßigen, zu einem Schaum polymerisierbaren Stoffzusammensetzung gefüllt werden, wobei die Zusammensetzung, wie vorstehend erwähnt, in biodegradierbare Hohlkügelchen oder in die besagten wasserlöslichen Feststoffpartikel eingeschlossene Gewebehormone enthalten kann.

Die erfundungsgemäßige Stoffzusammensetzung ist jedoch nicht nur zur Hertiellung von Implantaten zur Regeneration bzw. Bildung von Knochengewebe geeignet. Sie kann beispielsweise auch als Verband verwendet werden, insbesondere für Brandverletzungen der Haut. Durch die Brandverletzung der Haut wird nämlich dem darunterliegenden Gewebe Wasser entzogen. Durch Auftragen der erfundungsgemäßigen Stoffzusammensetzung auf die Haut wird dieser Wasserentzug gestoppt. Zudem kann sich die Haut durch Einwachsen in den Schaum schnell regenerieren.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der erfundungsgemäßigen Stoffzusammensetzung sind Implantate zur Tumorbehandlung. Dazu wird nach Entfernung des Tumorgewebes die erfundungsgemäßige Zusammensetzung implantiert, wobei sie als Carrier zur Abgabe des Tumornekrose-Faktors ausgebildet ist, also biodegradierbare Hohlkügelchen enthalten, die Tumornekrose-Faktor enthalten.

Wenn die Hohlkügelchen oder wasserlöslichen Feststoffpartikel Neurotransmitter enthalten, kann die erfundungsgemäßige Stoffzusammensetzung ferner auch für diesen Wirkstoff als Carrier verwendet werden. Damit kann Nervengeflecht regeneriert werden. So kann beispielsweise durch mikroinvasive Chirurgie die erfundungsgemäßige Stoffzusammensetzung an den betreffenden Stellen im Gehirn implantiert werden, z. B. um Epilepsie zu behandeln. Zudem kann die Stoffzusammensetzung zu einem elektrisch leitfähigem Schaum mit Kunststoff auspolymerisieren, der nur bedingt abbaubar ist.

Beispiel 1

- 60 10 Gewichtsteile Castoröl
- 26 Gewichtsteile eines Diolesters (mit höheres Molekulargewicht etwa 400)
- 80 Gewichtsteile Trimethylendiisocyanat
- 15 Gewichtsteile Hydroxylapatit (Marke "Bio-Oss" der Firma Geistlich)
- 5 Gewichtsteile Hohlkügelchen aus Polymilchsäure, die Amelogenine (Handelsname "Eindogain") oder BMP enthalten

- Leerseite -